Anemies mégaloblastiques

1-définition :

- Anémie: diminution du taux d'hémoglobine de l'organisme.
- Macrocytaire: VGM> 100fl
- Anémie mégaloblastique: anémie macrocytaire liée à la présence d'erythroblastes de grande taille appelées : mégaloblastes.
- La principale cause est déficit en vitamine B12 l'acide folique(B9).
- Anémies mégaloblastiques carentielles: anémies macrocytaires arégénératives mégaloblastiques liées à une carence en vitamines B9 et B12 (facteurs antipernicieux)

• *Métabolisme des folates* :

- Apports: légumes verts frais, fruits secs, céréales,foie, jaune d'œuf et bactéries intestinales.
- Besoins quotidiens:100 et 200µg/j
- Absorption:duodeno jéjunale
- Réserves: hépatiques+++: 10-15 mg (max de 04 mois)
- Dans le plasma: 5 méthyl tetrahydrofolates (5 méthyl THF)
- Dans les cellules tissulaires: tetrahydrofolates (THF)

• *Métabolisme de la vitB12 :*

- Appelée aussi: cobalamines
- Apport: proteines animales: foie viande de bœuf, poisson
- Besoins quotidiens: 3µg
- Réserves: hépatiques+++ : 2-5 mg (3- 5 ans)
- Absorption:
- Dissociation de la vit 12 des pr alimentaires(acidité gastrique)
- Liaison de la vit B12 aux Protéines R(haptocorrine))
- Dissociation de cette liaison par les secrétions pancréatiques et biliaires.
- Liaison vit B12 au fact intrinsèque et absorption au niveau de l'ileon terminal (Rp: cubiline)
- Sang: vit B12 + pr de transport (transcobamine II)

Fonctions de la vit B12 et des folates :

Indispensables à la synthèse de l'ADN et de la méthionine à partir de l'homocysteine

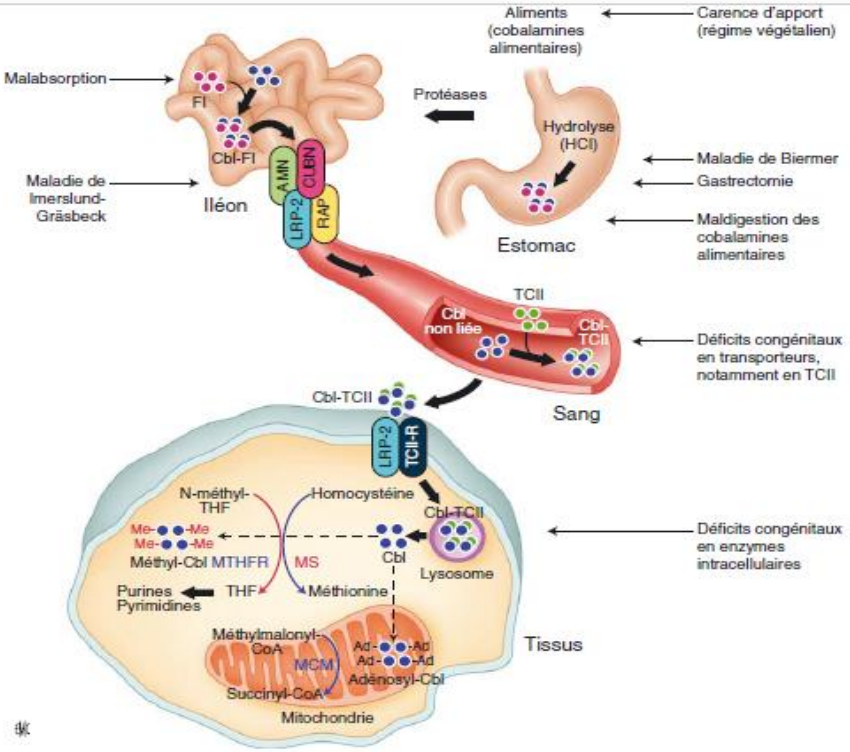
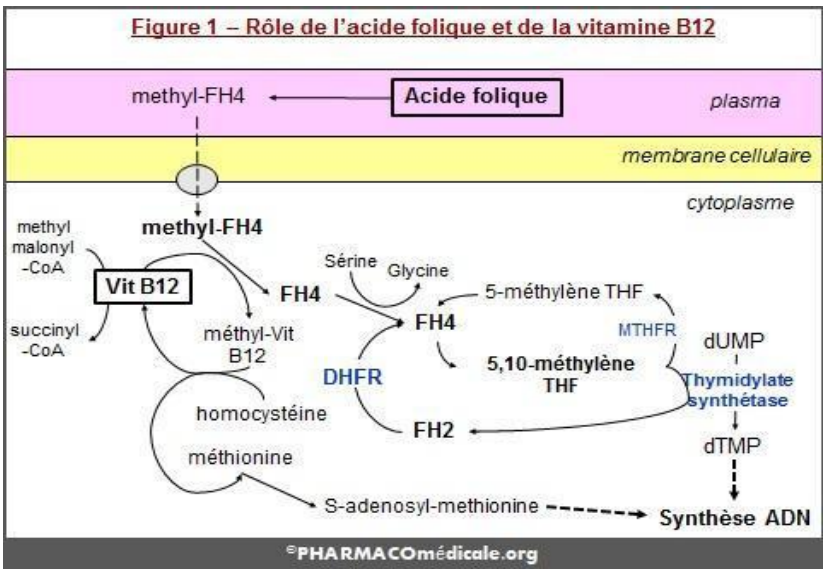
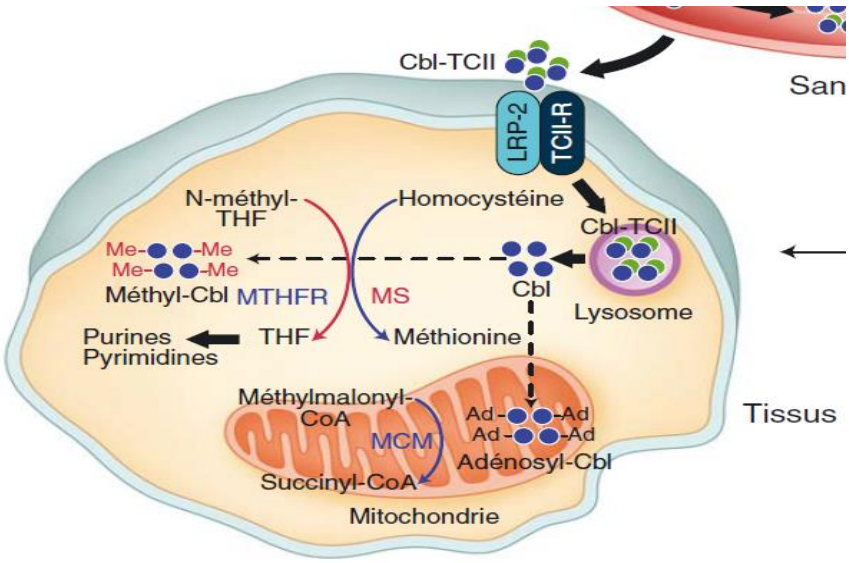


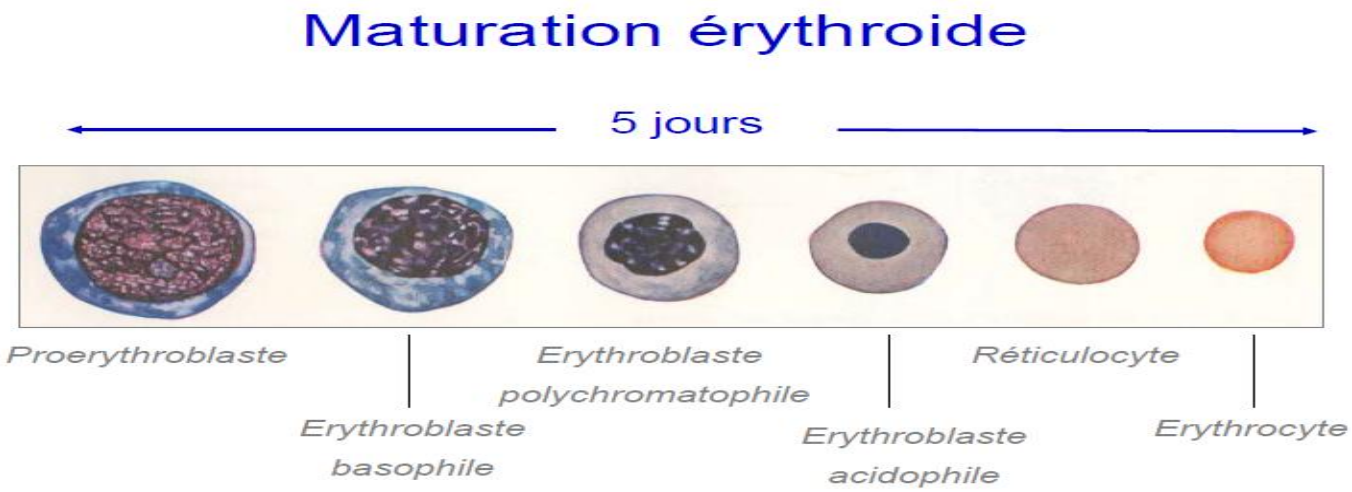
Figure 1. Métabolisme de la vitamine B_{12} et principales étiologies des carences en vitamine B_{12} chez l'adulte (d'après [30]). Cbl : cobalamine ; TCII : transcobalamine de type II ; THF : tétrahydrofolate ; MTHFR : méthyltétrahydrofolate réductase ; MS : méthionine synthase ; LRP : *low density lipoprotein-receptor related protein* ; MCM : méthylmalonyl-CoA mutase ; RAP : *receptor-associated protein* ; CUBN : cubiline ; AMN : *amnionless* ; FI : facteur intrinsèque.





2-physiopathologie :

La carence en fact antipernicieux --> Défaut de synthèse d'ADN --> Réduction des mitoses -- > (muqueuses et tissus à renouvellement rapide)



moelle osseuse :

- Mégaloblastes (anémie macrocytaire)
- Granuleux de grande taille (leucopénie)
- Mégacaryocytes de grande taille (thrombopénie
- (pancytopenie)Moelle osseuse

cellules des muqueuses :

- Digestive: glossite, troubles digestifs (diarrhées)
- Urogenitale: infections, infertilité

- ***Particularité de la carence en vit B12:***

Altération de la synthèse de methionine --> défaut de synthèse de myéline --> troubles neurologiques (syndrome neuroanémique)

3-Diagnostic clinique :

- Début: progressif
- Syndrome anémique
- Signes digestifs
- Signes neurologiques (spécifique de la carence en B12)

- ***Syndrome anémique***:

➢ Signes fonctionnels: asthénie, vertiges , céphalées, palpitations, dyspnée d'effort

➢ Signes physiques: Paleur CM, subictere conjonctival

- ***Signes digestifs***:

➢ Une glossite atrophique: langue lisse , dépaillée donnant à l'extreme la glossite de hunter.

➢ Troubles dyspeptiques: brulures épigastriques, éructations

➢ Une diarrhée

- ***Signes neurologiques: (carence en vit B12)***

➢ Inconstants

➢ Peuvent apparaitre même en absence d'anémie

➢ régression incomplète après traitement par vit B12

➢ peuvent apparaitre après un traitement inadéquat (acide folique à la place de la vit B12): piège à folates.

▪ Le tableau de sclérose combinée de la moelle est classique: sd cordonnal postérieur à un sd pyramidal

▪ Syndrome neuro-anémique: S.neurologiques+anémie macrocytaire arégénérative

▪ Autres: dépression, psychose, troubles du sommeil.

- ***Autres signes***:

- Hyper pigmentation cutanée surtout palmaire

- Stérilité réversible après vitaminothérapie
- SPM moderéé

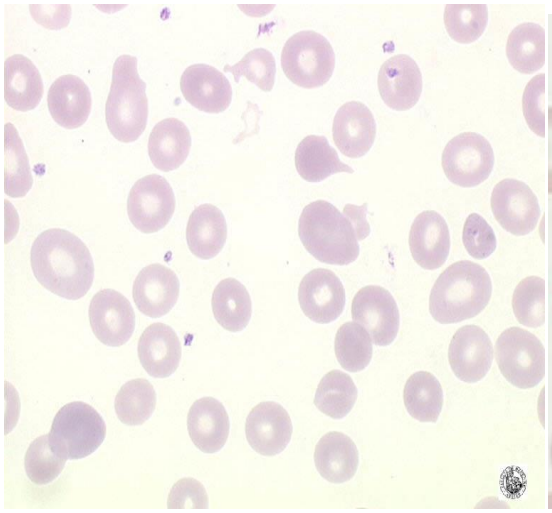
4-Diagnostic biologique :

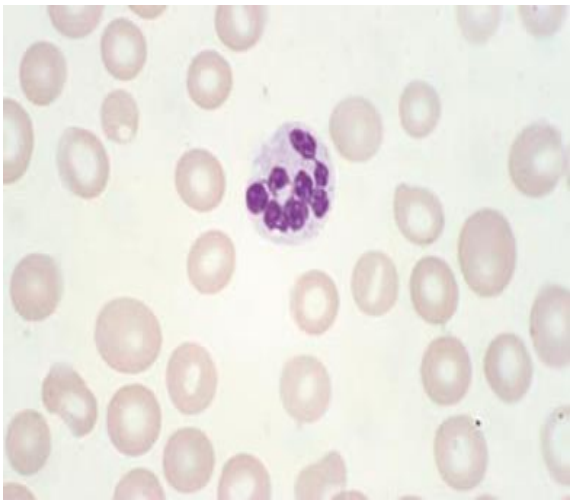
- ***1- hémogramme:***

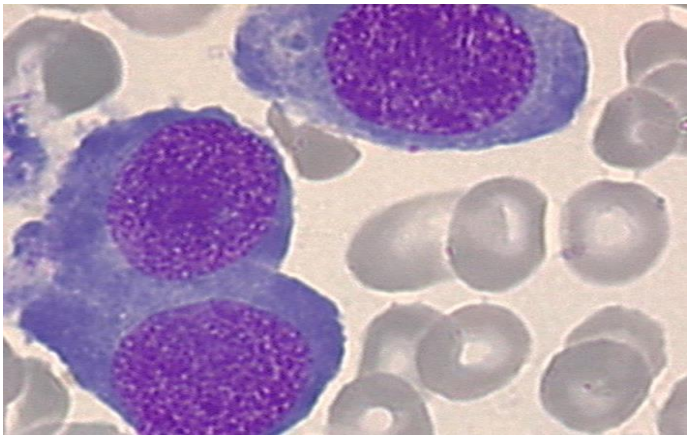
- Anémie macrocytaire :VGM > 110 fl le + souvent , normochrome , aregenerative
- Leucopenie moderée: 2000-3000/mm3
- Thrombopenie moderée :100000/mm3
- Pancytopenie

- ***2- Frottis sanguin:***

- Ligée rouge: macrocytes
- Ligée granuleuse: PNN hyper segmentés
- Lignée plaquettaires: macrothrombocytes.







-

- ***3- Myelogramme:***

➢ Moelle : riche (bleue)

➢ Megaloblastes : Erythroblastes de grande taille, avec un asynchronisme de maturation nucleo cytoplasmique. 30-50% de la moelle

➢ Métamyélocytes et myelocytes: géants

➢ Mégacaryocytes :hypersegmentés

- ***4- Bilan d'anémie:***

➢ stigmates d'hémolyse modérée:

- augmentation de la bilirubine libre et de LDH

➢ Dosage vitaminique:

- **Acide folique**: carence si :

- le taux sérique < 4µg/l

- le taux intra érythrocytaire < 150 µg/l

- **Vit B12**:carence si:

- taux sérique< 200 pg/ml

- ***5- Bilan immunologique***:

- AC anti cellules de la muqueuse gastrique

- AC anti facteur intrinseque

- 6-Etude gastrique: FDH

- Atrophie gastrique

- Achlorydrie gastrique histamino résistante

- Dosage du FI dans le suc gastrique

- ***7- test thérapeutique:***

- dosage vitaminique impossible.

- Toujours commencer par vit B12(éviter le piège à folates)

- Une inj de vit B12/j pendant 3j

- Test positif si crise réticulocytaire entre 4 à 10j

5-étiologies :

- ***Carence en folates (vit B9):***

- **Carence d'apport**: principale cause, malnutrition, éthylisme chronique, certaines habitudes alimentaires (cuisson prolongée, pas de légumes verts), nourrisson sous régime lacté exclusif,

- **Excès d'utilisation**: grossesse, consommation excessive(AHC),

- **Malabsorption digestive**: maladie cœliaque, lymphome , résections duodeno jéjunale

- **Médicaments anti foliques**: methotrexate, cotrimoxazole, salazopyrine, certains antiépileptiques

- ***Carence en vitamine B12***:

- **Carence d'apport**: les végétariens stricts(exceptionnel

- **La malabsorption**:

- **Maldigestion des coblamines:** incapacité de l'estomac de dissocier la vit B12 des Pr alimentaires ou les Pr porteuses.(gastrite , infection chronique à HP, gastrectomie , antiacides, biguanides (metformine), sd sec, insuffisance pancréatique exocrine, …..

- **Maladie de Biermer:** maladie autoimmune, gastrite atrophique surtout fundique avec des Ac anti FI et anti celllules parietales de l'estomac.association à d'autes maladies autoimmunes : vitiligo……

- **Causes intestinales:** résection de l'ileon, maladie inflammatoire de l'ileon: crohn, lymphome , pillulation microbienne intestinale , botriocephale,maladie d'Immerslund(anomalie Rp vitB12-FI +proteinurie).

- ***Le test de Schilling.***

Evalue l'absorption de la B12 radiomarquée : il n'est plus réalisé aujourd'hui (sauf exception).

Principe : après injection préalable IM de 1000 µg de B12 (saturation des récepteurs de la B12), on administre *per os* (2 heures après) 0,5 à 2 µg de B12* radiomarquée au ^{58}Co puis on mesure la radioactivité urinaire des 24 heures.

Résultats :

- - Sujet normal : radioactivité urinaire > 10 % de la radioactivité ingérée.

- - Sujet carencé en B12 : radioactivité < 3 % de la radioactivité ingérée. Dans ce cas on peut refaire le test en administrant du FI en même temps que la B12* marquée : si

l'épreuve se normalise, le déficit en FI est confirmé, et si l'épreuve reste perturbée une malabsorption iléale doit être évoquée

6- Diagnostic différentiel :

- ***Anémies macrocytaires non carentielles:*** VGM< 110 fl

- l'alcolisme
- L'hypothyroidie
- La cirrhose du foie
- Aplasie médullaire
- Myelodysplasies
- L'erytholeucemie(LAM6)

7-Traitement :

- ***But:***

- Corriger l'anemie
- Restituer les reseves
- Traiter la cause de la carence si possible
- ***Moyens therapeutiques:***

- La transfusion sanguine est rarement indiquée(anémie d'installation progressive)
- ***Medicaments:***

- Acide folique(Foldine*) cp 5mg PO
- Acide folinique (Lederfoline*) inj 50 mg IM ,IV
- Vitamine B12 orale: non disponible en Algerie
- Vitamine B12 inj: cyanocobamine et hydroxycobamine Amp 1000µg
- ***Indications:***

- **Carences en folates:**

- Foldine : 2-3 cp/j pendant 02 mois
- Traitement préventif dans anémies hémolytiques chroniques :2cp/j 15j/mois

Grossesse : prévention du spina bifida: 1cp/j(premier trimestre)

- Lederfoline si malabsrption ou un trouble d'utilisation des folates

- **Carences en vit B12:**

- Biermer: IM 1 amp/j pendant 01 semaine puis 1amp/semaine pendant 01mois puis 1 amp/ mois à vie

FDH chaque 2 à 3 ans (risque de cancérisation)

- gastrectomie: idem

8-conclusion :

- Les anémies macrocytaires sont dominée par la carence en vit B12 et B9
- La carence en B9 est essentiellement liée à l'insuffisance d'apport alors que la carence en B12 est dominée par la malabsorption.